

**ГОРМОНЫ СТРЕССА: КОРТИЗОЛ, АДРЕНОКОРТИКОТРОПНЫЙ ГОРМОН И ОКСИТОЦИН  
В КОНТЕКСТЕ СОЦИАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ  
ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА**

А.В. Тимофеева, Ю.Ю. Филиппова

Научный руководитель: профессор, д.м.н. А.Л. Бурмистрова

Челябинский государственный университет,

Россия, г. Челябинск, ул. Братьев Кашириных, 129, 454000

E-mail: [avtimofeewa@gmail.com](mailto:avtimofeewa@gmail.com)

**STRESS HORMONES: CORTISOL, ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE AND OXYTOCIN  
IN THE CONTEXT OF SOCIAL VIOLATIONS  
IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS**

A.V. Timofeeva, Yu.Yu. Filippova

Scientific Supervisor: Prof., Dr. A.L. Burmistrova

Chelyabinsk State University,

Russia, Chelyabinsk, Bratiev Kashirinih st., 129, 454001

E-mail: [avtimofeewa@gmail.com](mailto:avtimofeewa@gmail.com)

**Abstract.** Autism spectrum disorders (ASD) refer to heterogeneous disorders of neurodevelopment, the main symptom of which is social insufficiency. Aim: to conduct a one-stage assessment of the relationship between key hormones in the regulation of social and stress responses: adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol, oxytocin, in children with ASD in the context of severe social insufficiency. Materials and methods. A total of 44 children (37 boys and 7 girls) aged 3 to 12 years with a diagnosis of ASD were examined, which were divided into groups: with preserved social contact / lack of it. The concentrations of hormones were evaluated in blood plasma by the method of ELISA. Results. ACTH and cortisol demonstrate interdependent relationships without the involvement of oxytocin in children with ASD, while maintaining their social contact. In children with ASD with symptoms of social insufficiency, there are no correlations between the studied neurohormones. The conclusion. The data obtained suggest that the processes of disorganization / destruction of neuroanatomical and physiological connections between the systems of oxytocin and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA-axis) and (or) the hypothalamic-neurohypophysis system and the HPA-axis.

**Введение.** Расстройства аутистического спектра (РАС) относятся к гетерогенным нарушениям нейроразвития, для которых характерны ранние общие симптомы: дефициты коммуникации и речи, наличие узких интересов, однотипное поведение, выраженная социальная недостаточность и гипер-/гипоотвечаемость на различные (часто обычные, бытовые) сигналы, что приводит к атипичному ответу на стресс (в т.ч. социального характера). Ключевыми гормонами, вовлеченными в регуляцию социальных и стресс-ответов, выступают окситоцин и кортизол, которые, как показано рядом авторов, связаны с симптомами РАС. Окситоцин — нейропептид, освобождается в ходе социальных взаимодействий, и играет одну из определяющих ролей в социальной регуляции реактивности к стрессорам и поведению [1]. Другим гормоном нейроэндокринной системы — продуктом гипоталамо-

гипофизарно-адреналовой оси (ГГА-оси), участвующим в поддержании связи родители-дети и играющим центральную роль в социальном поведении, в том числе в стресс-социальных ситуациях, возникающих в ходе групповых отношений, является кортизол [2]. Известно, что для инициации развития адаптации и включения программ оптимального развития мозга перед и после рождения, необходимо функционирование ГГА-оси матери. Кроме того, большим эндокринным компонентом в адаптивном стресс-ответе выступает активация ГГА-оси, ассоциированной с секрецией кортикотропин-релизинг гормона, адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола [3]. Недавно высказано предположение, что кортизол-индуцированное увеличение окситоцина, возможно, вовлечено в регуляцию петли обратной связи ГГА-оси [4], что может отражать важные взаимодействия между кортизол-иницированным стрессом и окситоцином. Цель исследования: провести одномоментную оценку взаимосвязи ключевых гормонов регуляции социальных и стресс-ответов: АКТГ, кортизола, окситоцина, у детей с РАС в контексте выраженной социальной недостаточности.

**Материалы и методы.** Было обследовано 44 ребенка с РАС: 37 мальчиков (84%) и 7 девочек (16%), в возрасте от 3 до 12 лет. Дети, включенные в исследование, имели диагнозы по МКБ-10: F84.0 (детский аутизм), F84.1 (атипичный аутизм) и F83.1 (задержка психо-речевого развития с аутистически подобным поведением). Более 60% детей имели функциональные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сопровождавшиеся болью, ощущением дискомфорта и другими симптомами. На основании клинического анамнеза, в зависимости от наличия/ отсутствия социального контакта (учитывались признаки: присутствие зрительного контакта, узнавания матери, общение с другими детьми) обследованные были поделены на две группы: 23 ребенка с отсутствием симптомов социального контакта и 21 человек с сохраненным социальным контактом. Группу сравнения составили 39 типично развивающихся детей (ТРД) соответствующего пола и возраста. У всех родителей получено информированное согласие об участии. Работа одобрена этическим комитетом Челябинского государственного университета (протокол № 1 от 16.05.2016). Забор крови осуществлялся натощак, после процедуры сбора слюны. Концентрацию АКТГ, кортизола и окситоцина оценивали в плазме крови методом твердофазного иммуноферментного анализа наборами реагентов фирм Хема (Москва, Россия), Biomerica (California, USA), Peninsula Lab. International Inc. (Калифорния, США). Для оценки значимости межгрупповых различий использовали критерий Стьюдента. Для обнаружения взаимосвязей гормонов кортизол/АКТГ, кортизол/окситоцин, АКТГ/окситоцин с социальным поведением детей с РАС применяли корреляционный анализ. Все расчеты и графические построения выполнены в пакете Past 3.18.

**Результаты.** В ходе работы нами были определены межгрупповые различия по уровню окситоцина в группах ТРД и детей с РАС с сохраненным социальным контактом/отсутствием социального контакта. У детей с РАС без социализации наблюдались достоверно низкие уровни окситоцина в плазме крови в сравнении с детьми из групп ТРД и РАС, с сохраненным социальным контактом. Далее нами были определены корреляционные взаимосвязи кортизол/АКТГ/окситоцин в группах детей с РАС с наличием/отсутствием социального контакта и группе ТРД. В группе ТРД - положительная корреляционная связь наблюдается в паре кортизол/окситоцин с уровнем значимости  $p=0,035$ . В паре кортизол/АКТГ и АКТГ/окситоцин не отмечено корреляционных взаимосвязей. В группе детей с РАС, с сохраненным социальным контактом, отмечается положительная корреляционная связь с уровнем значимости 0,029 в паре кортизол/АКТГ. В парах кортизол/окситоцин и АКТГ/окситоцин

корреляционных взаимосвязей не обнаружено. В группе детей с РАС с нарушенным социальным контактом в парах кортизол/АКТГ, кортизол/окситоцин, АКТГ/окситоцин корреляционные связи отсутствовали.

**Заключение.** Таким образом, результаты одномоментной оценки трех нейrogормонов: АКТГ, кортизола и окситоцина, у детей с РАС, свидетельствуют, что при сохранении социального контакта у детей с РАС АКТГ и кортизол демонстрируют взаимозависимые отношения без привлечения окситоцина. В то же время у детей с РАС, с симптомами социальной недостаточности, отсутствуют корреляции между изученными нейrogормонами, что, как мы считаем, отражает не только присутствие социальной дисфункции у таких детей, но и свидетельствует о наличии дезорганизации/деструкции нейроанатомических и физиологических связей между системами окситоцина и ГГА-оси и (или) гипоталамо-нейрогипофизальной системой и ГГА-осью. Интересно, что 74% таких детей имели функциональные изменения со стороны ЖКТ, сопровождавшиеся болью и ощущением дискомфорта, и трансформацию композиции микробного сообщества тонкой кишки, по сравнению с другими детьми с РАС и с ТРД, а, следовательно, измененные паттерны сигнальных молекул. В настоящее время высказана точка зрения, что регионы мозга, вовлеченные в сенсорный компонент физической боли, интегрированы и с компонентом социального одиночества, что может проявляться уникальным дистрессом. Следовательно, можно предположить, что весь банк регуляторных молекул, обеспечивающий социальное поведение через нейро-эндокринную, нейроиммунную и автономную нервную системы, оказывает влияние на функцию мозга и, в итоге, играет важную роль в манифестации аутистического поведения [5].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Carter C.S. (1998). Neuroendocrine perspectives on social attachment and love. *Psychoneuroendocrinology*, no 23 (8), pp. 779-818.
2. Meyer-Lindenberg A., Domes G., Kirsch P., Heinrichs M. (2011). Oxitocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci*, no. 12 (9), pp. 524-538.
3. Gordon I., Zagoory-Sharon O., Leckman J.F., Feldman R. (2010). Oxytocin, cortisol, and triadic family interactions. *Physiol Behav.*, no. 101 (5), pp. 679-684.
4. Tops M., Buisman-Pilman F.T., Boksem M.A., Wijers A.A., Korf J (2012). Cortisol-induced increases of plasma oxytocin levels predict decreased immediate free recall of unpleasant words. *Front Psychiatry.*, no 3:43, pp. 1-5.
5. Engelmann M., Landgraf R., Wotjak C.T. (2004). The hypothalamic-neurohypophysial system regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis under stress: an old concept revisited. *Front Neuroendocrinol.*, no 25 (3-4), pp. 132-149.